

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bình Phước là một tỉnh có sốt rét lưu hành (SRLH) nặng và dai dẳng nhất ở khu vực Nam Bộ - Lâm Đồng, có dân di biến động đa dạng và phức tạp, nơi có ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) kháng với artemisinin (ART) và dẫn xuất. Do đó đến năm 2009 Bình Phước vẫn có tỷ lệ mắc/1.000 dân 3,3, tỷ lệ KSTSR/1.000 dân 2,2 và tỷ lệ tử vong/100.000 dân 0,34.

Việc kết hợp ART và các dẫn xuất với một thuốc SR khác có thời gian bán hủy chậm sẽ làm tăng hiệu quả điều trị, chống tái phát và chống kháng thuốc. Từ năm 2003 đến 2010, Tổ chức y tế thế giới đã có thông báo nhiều trường hợp lâm sàng không đáp ứng với artesunat. Trước thực trạng KSTSR (+) ngày D₃ ngày càng gia tăng, việc giám sát hiệu lực của thuốc SR sử dụng ở tuyến đầu và điều trị có kiểm soát cho bệnh nhân là rất cần thiết.

Nhằm đánh giá hiệu quả của Arterakine ở cộng đồng và hiệu lực của loại thuốc này trong điều trị bệnh nhân SR, đề tài có 03 mục tiêu:

1. Đánh giá thực trạng nhiễm bệnh sốt rét tại các điểm nghiên cứu thuộc 04 huyện/thị Bù Đăng, Bù Gia Mập, Phước Long và Đồng Phú.

2. Xác định hiệu lực của DHA-PPQ trên bệnh nhân sốt rét tại xã Đắc Nhau, Huyện Bù Đăng và xã Đắc – Ở Huyện Bù Gia Mập.

3. Đánh giá hiệu quả điều trị tại cộng đồng của DHA-PPQ và sự chấp nhận của cộng đồng tại các điểm nghiên cứu tại xã Đắc Nhau, Bom Bo huyện Bù Đăng và Đắc Ở, Bù Gia Mập huyện Bù Gia Mập tỉnh Bình Phước.

ĐÓNG GÓP TÍNH MỚI, TÍNH KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

Luận án đã đóng góp:

- Tính mới: Áp dụng DOTs trong điều trị SR chưa biến chứng do *P. falciparum* tại các Trạm y tế xã. Hạn chế tình trạng BNSR không tuân thủ quy định điều trị (tại tuyến xã thường chỉ mới theo dõi diễn tiến lâm sàng trong ngày đầu điều trị là chủ yếu).

- Tính khoa học và thực tiễn:

+ Đánh giá hiệu lực phác đồ DHA-PPQ trong điều trị SR do *P. falciparum*, đóng góp dữ liệu, đề xuất Bộ Y tế cập nhật về chính sách thuốc sốt rét quốc gia;

+ Năm 2010 tỷ lệ KSTSR (+) vào ngày D₃ là 15,52% đến năm 2012 là 30,61%. Xác định nghi ngờ kháng ART và các dẫn xuất tại xã Đăk Ô/Bù Gia Mập và Đăk Nhau/ Bù Đăng.

+ Phát hiện 01 trường hợp thất bại điều trị sớm chiếm 1,1% trên tổng số ca nghiên cứu.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 120 trang: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (26 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (25 trang), kết quả nghiên cứu (31 trang), bàn luận (33 trang), kết luận và kiến nghị (3 trang). Tài liệu tham khảo gồm 118 (58 tài liệu tiếng Việt và 60 tài liệu tiếng Anh) và 18 trang phụ lục.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tình hình sốt rét

1.1.1. Tình hình sốt rét thế giới

Năm 2013 vẫn có số mắc và tử vong ở ngưỡng cao với 198 triệu ca mắc SR, 584.000 trường hợp tử vong do SR. Báo cáo của WHO 2014, vẫn còn 97 Quốc gia trên thế giới có lưu hành SR, ước tính có khoảng 3,2 tỷ người có nguy cơ mắc SR.

1.1.2. Tình hình sốt rét tại Việt Nam năm 2014

- Tỷ lệ mắc SR/1.000 dân số chung 0,62, số bệnh nhân SR 12 tháng năm 2014 giảm 48,67% so với cùng kỳ năm 2010 (27.868/54.297).

- Số ca SRAT của toàn quốc là 146 trường hợp

- Tỷ lệ chết do SRAT/100.000 dân số chung 0,006 đạt mục tiêu < 0,019.

1.1.3. Tình hình sốt rét tại Bình Phước

Theo báo cáo năm 2014 của Trung tâm PCSR tỉnh Bình Phước đã ghi nhận 1.586 BNSR, số ca SRAT là 13 và tử vong là 1 trường hợp. So sánh với tình hình sốt rét năm 2010 thì tỷ lệ giảm mắc sốt rét là 55,52% (1.586/3.566), số ca SRAT giảm 75% (13/52), tử vong do SRAT giảm 80% (1/5) và tỷ lệ KSTSR (+)/lam soi giảm 27,14% (2,51/1.71) so cùng kỳ.

1.2. Ký sinh trùng sốt rét kháng ART và các dẫn xuất

1.2.1. Tình hình kháng ART và dẫn xuất trên thế giới

Nhiều nghiên cứu được tiến hành trong suốt 10 năm tại Thái Lan, Tanzania cho thấy tỷ lệ ACPR từ 72-100% với phác đồ artesunat (AS) đơn trị liệu (Bunnag et al., 2005; Alin et al., 2006; Hassan et al., 2006). Đứng trước tình hình đe dọa kháng lan rộng năm 2006, TCYTTG lên tiếng kêu gọi không dùng đơn trị liệu AS nhằm trì hoãn kháng với thuốc ART và có hơn 70 quốc gia - vùng lãnh thổ hưởng ứng.

1.2.2. Tình hình KSTSR kháng thuốc tại Việt Nam và tỉnh Bình Phước

1.2.2.1. Tình hình kháng thuốc tại Việt Nam

Tại Bình Phước, Đăk Nông, Ninh Thuận, Gia Lai, Quảng Trị, Quảng Bình, 417 BNSR do *P. falciparum* chưa biến chứng được điều trị Arterakine cho thấy thuốc này vẫn còn hiệu lực cao trong điều trị *P. falciparum*, với tỷ lệ điều trị khỏi từ 97,8% (Bình Phước) đến 100% (các điểm nghiên cứu còn lại). Tuy nhiên tỷ lệ sạch KST ngày D₃ tại Bình Phước tỷ lệ dương tính KST ngày D₃ là 15,3%.

1.2.2.2. Tình hình kháng ART và các dẫn xuất tại Bình Phước

Nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh và cộng sự (2000-2011) tại Bình Phước đánh giá hiệu lực của AS đơn trị liệu 5 ngày, AS 7 ngày và DHA+PPQ 3 ngày. Đã có 261 BN tại các xã Phú Trung, Bù Gia Mập và Đăk Ô thuộc huyện Bù Gia Mập được điều trị bằng AS 7 ngày. Kết quả là ACPR là 97,1-100%. KSTSR(+) D₃ năm 2010 và năm 2011 lần lượt là 6,3% và 8,7%.

Hiệu lực điều trị AS liệu trình 07 ngày với *P. falciparum* tại Đăk Nheu, Bình Phước có ACPR chỉ đạt 84,8% năm 2009 và 80,8% vào năm 2010. Đặc biệt, tỷ lệ KST dương tính ngày D₃ năm 2009 là 13,2%, đến năm 2010 tỷ lệ này lên đến 24%.

1.3. Áp dụng hóa trị ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp trong điều trị SR:

Hoá trị ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp gọi tắt là DOTs (Directly Observed Treatment Short – course). Từ những thành công của việc áp dụng DOTs trong điều trị bệnh lao (1972) dần dần DOTs cũng được áp dụng trong điều trị SR, vì một số nguyên nhân sau đây:

- Bệnh nhân có thể không thích uống thuốc mỗi ngày trong một khoảng thời gian dài, nhất là khi bị tác dụng phụ.
- Bệnh nhân có thể quên trong khi đó thuốc SR phải được uống mỗi ngày và quá trình điều trị phải được hoàn tất nhằm đạt được hiệu quả.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nghiên cứu thực trạng SR: chủ hộ, cá nhân trong gia đình được phỏng vấn và người bệnh SR trong các cuộc điều tra cắt ngang ở 20 xã
- Nghiên cứu hiệu lực thuốc DHA – PPQ: BNSR do *P. falciparum* chưa biến chứng đến khám, điều trị tại Trạm Y tế Đăk Nheu và Đăk Ô tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Nghiên cứu hiệu quả điều trị và sự chấp nhận của cộng đồng của phác đồ DHA – PPQ: BNSR do *P. falciparum* chưa biến chứng đến khám và điều trị tại các Trạm Y tế Đăk Nhau, Bom Bo, Đăk Ô và Bù Gia Mập tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

- Đánh giá thực trạng tình hình sốt rét được tiến hành trên 20 xã thuộc 04 huyện/thị Bù Gia Mập, Phước Long, Bù Đăng và Đồng Phú.

- Xác định hiệu lực của DHA - PPQ điều trị *P. falciparum* được thực hiện tại Trạm Y tế xã Đăk Ô, huyện Bù Gia Mập và xã Đăk Nhau, huyện Bù Đăng.

- Đánh giá hiệu quả điều trị bằng DHA - PPQ có giám sát trực tiếp và sự chấp nhận của cộng đồng tại Trạm Y tế xã Đăk Ô và Bù Gia Mập huyện Bù Gia Mập, Đăk Nhau và Bom Bo huyện Bù Đăng.

2.4. Thời gian nghiên cứu: từ năm 2010 đến tháng 06 năm 2013

2.5. Phương pháp nghiên cứu

2.5.1. Phương pháp nghiên cứu thực trạng sốt rét

2.4.1.1. Thiết kế nghiên cứu cắt ngang nhằm đánh giá thực trạng tình hình SR và áp dụng phương pháp dịch tễ học mô tả để đánh giá tình hình SR, kiến thức - thái độ - hành vi của người dân trong phòng chống SR, tác dụng phụ của DHA – PPQ và sự chấp nhận của cộng đồng.

2.5.1.2. Cỡ mẫu điều tra cắt ngang

Dựa trên công thức như sau :

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{(1 - P)}{\epsilon^2 \times P}$$

Tính toán được cỡ mẫu là 860 mẫu/huyện. Tổng số mẫu cần thiết cho điều tra cắt ngang vào khoảng 860 mẫu/huyện x 03 = 2.580 mẫu.

2.4.1.3. Phương pháp chọn mẫu

- Chọn 20 xã thuộc 04 huyện/thị đáp ứng tiêu chí của đề cương nghiên cứu.

- Số mẫu điều tra trung bình 129/xã và số hộ gia đình cần điều tra 26 - 33 hộ/xã.

- Chọn hộ gia đình: Lập danh sách hộ gia đình tại 20 xã, bốc thăm ngẫu nhiên chọn 33 hộ/xã, điều tra tất cả các thành viên trong gia đình.

2.5.2. Phương pháp nghiên cứu hiệu lực dihydroartemisinin-piperaquin

2.5.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là một thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Thử nghiệm *in vivo* theo dõi 28 ngày (năm 2010) và 42 ngày (năm 2012) đối với DHA - PPQ trên BNSR chưa biến chứng do *P. falciparum* theo quy định hướng dẫn của TCYTTG, 2009.

2.5.2.2. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu xác định hiệu lực của DHA – PPQ điều trị bệnh nhân SR do *P.falciparum* chưa biến chứng được tính theo bảng sau:

Tỷ lệ quần thể (<i>P</i>) cho trước, mức độ tin cậy 95%										
<i>d</i>	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
0.05	73	138	196	246	288	323	350	369	380	384
0.10	18^a	35^a	49^a	61	72	81	87	92	95	96

Theo bảng chọn mẫu qui định cho đánh giá hiệu lực điều trị thuốc sốt rét (WHO 2009) cỡ mẫu cho từng đợt là 35 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân bỏ dở nghiên cứu trong quá trình theo dõi dự kiến là 20% nên số ca cần thiết $n = (1 + 0,20) \times 35 = 42$ ca cho mỗi đợt. Tổng số ca cần 84 ca cho cả 02 đợt.

2.5.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Tất các BN đến khám và điều trị tại Trạm Y tế xã Trạm Y tế Đắc Ô huyện Bù Gia Mập và Đắc Nhau huyện Bù Đăng

được lựa chọn tham gia nghiên cứu và loại trừ theo các tiêu chí chọn bệnh-loại trừ được quy định trong đề cương nghiên cứu.

2.5.3. Phương pháp nghiên cứu hiệu quả điều trị tại cộng đồng

2.5.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu là thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Đánh giá hiệu quả điều trị tại cộng đồng của DHA - PPQ qua phương pháp hoá trị ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp.

Thiết kế nghiên cứu điều tra cắt ngang nhằm đánh giá sự chấp nhận của cộng đồng đối với DHA-PPQ.

2.5.3.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu đánh giá hiệu quả điều trị bằng DHA-PPQ với DOTs đối với tất cả bệnh nhân SR có *P. falciparum* (+) đến khám và điều trị tại Trạm Y tế xã.

Cỡ mẫu cho điều tra cắt ngang đánh giá sự chấp nhận của cộng đồng đối với DHA-PPQ (được tiến hành trên 20 xã thuộc 04 huyện) là 2.580 mẫu.

2.5.3.3. Phương pháp chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ trong đề cương nghiên cứu được áp dụng với tất cả BNSR đến khám và điều trị tại các Trạm Y tế Đắk Ô, Bù Gia Mập (huyện Bù Gia Mập) và Đắk Nheu, Bom Bo (huyện Bù Đăng).

Phương pháp chọn mẫu đánh giá sự chấp nhận của cộng đồng đối với DHA-PPQ tương tự phần 2.4.1.3.

2.6. Kỹ thuật nghiên cứu

2.6.1. Lấy lam máu xét nghiệm tìm và đánh giá mật độ KSTSR bằng phương pháp nhuộm Giemsa và soi bằng kính hiển vi theo phương pháp chuẩn của chương trình Quốc gia PCSR.

2.6.2. Kỹ thuật phát hiện phụ nữ có thai: áp dụng quy trình kỹ thuật sử dụng que thử thai theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.6.3. Kỹ thuật phát hiện thuốc SR trong nước tiểu

+ Sử dụng phương pháp Dill và Glazko (để phát hiện quinin, 4-aminoquinolein)

+ Sử dụng phương pháp Ligin (để xác định sulfonamid)

2.6.4. Kỹ thuật điều tra KAP: nên có điều tra thử để thử bộ phiếu, sau đó điều chỉnh rồi tập huấn, các nhân viên thuộc Trạm Y tế (đã được tập huấn) tiến hành điều tra phỏng vấn các cá nhân và gia đình theo các bộ mẫu câu hỏi (phụ lục kèm theo) được cung cấp. Điều tra khách quan và không gợi ý trả lời cho đối tượng được điều tra.

2.6.5. Quy trình Thử nghiệm *in vivo* 28/42 ngày đánh giá hiệu lực thuốc DHA-PPQ theo hướng dẫn của TCYTTG năm 2009.

2.7. Hoá trị ngắn ngày có kiểm soát trực tiếp (DOTs)

Bệnh nhân được phát thuốc từng ngày một và phải uống thuốc dưới sự theo dõi trực tiếp của cán bộ y tế trong suốt thời gian áp dụng phác đồ điều trị SR (3 ngày).

2.8. Thuốc và liều lượng sử dụng:

Liều lượng theo phác đồ điều trị SR do Bộ Y tế ban hành.

2.9. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được nhập và phân tích bằng phần mềm Ringwald Pascal, version 7.1, WHO 2007 và SPSS 19.0.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng mắc sốt rét tại các điểm nghiên cứu

3.1.1. Tình hình sốt rét tại các điểm nghiên cứu qua điều tra cắt ngang

- Tỷ lệ BN SRLS/1.000 dân giảm từ 2,63‰ năm 2010 còn 1,13‰ năm 2012. Sau hai đợt điều tra cắt ngang tỷ lệ KSTSR (+)/lam soi giảm từ 0,60% năm 2010 xuống còn 0,23% năm 2012.

- Cơ cấu KSTSR chủ yếu vẫn là *P.falparum* chiếm từ 15/16 (93,75%) năm 2010 đến 6/6 ca (100%) năm 2012.

3.1.2. Kết quả điều tra kiến thức, thái độ, thực hành về bệnh sốt rét và phòng chống bệnh sốt rét

- Tỷ lệ nam chiếm 47,2% và nữ 52,8% dân số điều tra.
- Trình độ học vấn ở cấp trung học cơ sở 41,01% và tiểu học 43,01%.
- Nghề nghiệp nông dân chiếm đa số với tỷ lệ 85,00% là phù hợp với cơ cấu ngành nghề tại tỉnh Bình Phước.
- Về hiểu biết bệnh SR chủ yếu người dân quan tâm theo thứ tự các triệu chứng rét run, sốt, đau đầu, vã mồ hôi, hoa mắt.
- Đa số người dân đều biết bệnh SR là chữa được với tỷ lệ gia tăng từ 86,4% (Bù Gia Mập) đến 91,7% (Đồng Phú).
- Theo kết quả điều tra cũng cho thấy tỷ lệ 89,7% (Bù Đăng) đến 96,7% (Đồng Phú) người dân đồng ý với việc sử dụng biện pháp ngũ mản tẩm hóa chất để PCSR.
- Thái độ đáp ứng khi mắc sốt rét của người dân phần lớn là đến cơ sở y tế để được khám và điều trị với tỷ lệ 91,8% (Bù Đăng) đến 98,1% (Đồng Phú).
- Có 93,8% (Bù Gia Mập) đến 96,2% (Đồng Phú) biết thuốc SR được cấp miễn phí và chỉ có 7,4% (Bù Gia Mập) đến 12,6% (Bù Đăng) người dân phải tự mua thuốc điều trị.
- Người dân đồng ý DHA-PPQ có ưu điểm liều lượng thuốc uống, thời điểm uống thuốc đều dễ nhớ với tỷ lệ lần lượt là 91,24% và 92,89%. Tuy nhiên tỷ lệ người dân uống thuốc đủ liều, đủ thời gian lại thấp hơn với tỷ lệ lần lượt là 78,46% và 90,53%, điều này phản ánh hành vi của người dân chưa thay đổi kịp thời với nhận thức.

3.2. Hiệu lực của dihydroartemisinin-piperaquin điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng

3.2.1. Thông tin chung về bệnh nhân sốt rét

- Có 114 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, năm 2010 là 59 ca và 2012 là 55 ca.
- Tỷ lệ Nam/ Nữ chung ở cả 2 đợt là 96/18 (84,21% và 15,79%).
- Bệnh nhân ít tuổi nhất là 6 tuổi, cao tuổi nhất là 62 tuổi. Từ 5 - 15 tuổi có 6/114 ca. Nhóm tuổi ≥ 15 tuổi chiếm đa số với 108/114 ca. Tuổi trung bình chung là $28,6 \pm 11$.

- Tỷ lệ nữ mang ký sinh trùng lạnh khá cao, chiếm tỷ lệ 3/18 (16,67%) so với nam chỉ chiếm 5/96 (5,21%).

- 08 ca không sốt nhưng có KSTSR (+) đều thuộc nhóm ≥ 15 tuổi.

- Tỷ lệ sốt cao ở lứa tuổi từ 5 - < 15 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 83,33%, trong khi đó tỷ lệ sốt nhẹ và vừa ở nhóm ≥ 15 tuổi chiếm tỷ 59,27%. Sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi trong mối liên quan với phân nhóm sốt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (0,045).

- Tỷ lệ BN ≥ 15 tuổi chiếm ưu thế ở nhóm sốt nhẹ vừa (98,46%) trong khi đó ở nhóm sốt cao tỷ lệ BN ≥ 15 tuổi chỉ chiếm 87,80% và tỷ lệ BN 5- <15 t lại chiếm 12,20%.

- Nhiệt độ trung bình của BN ngày D₀ là $38,51^{\circ}\text{C} \pm 0,92$.

- Mật độ KST trung bình/ μl (*Geometric mean*) của bệnh nhân nghiên cứu ngày D₀ là 28.753 ± 31.342 .

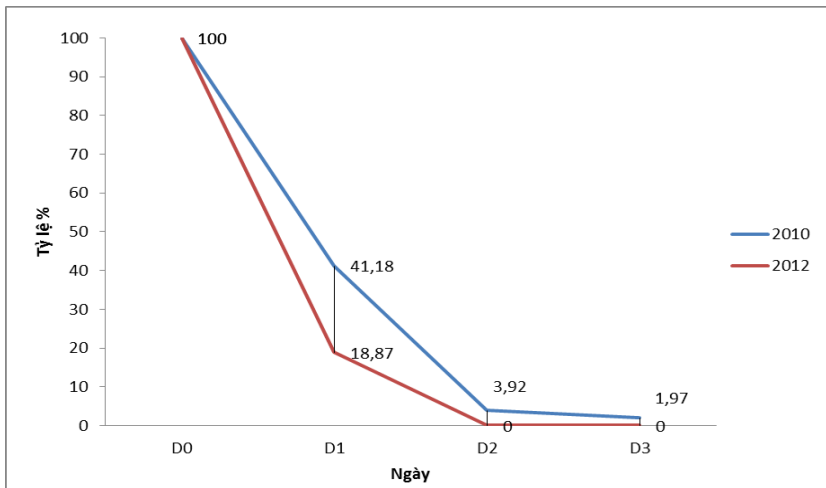
3.2.2. Hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperaquin

3.2.2.1. Thời gian cắt sốt

- Thời gian cắt sốt trung bình $31,8 \pm 11,38$ giờ

- Vẫn còn 1 trường hợp còn sốt chiếm tỷ lệ 1% vào D₃.

- Đến ngày D₄ toàn bộ BN đều cắt sốt.



Hình 3.2. Biểu đồ bệnh nhân còn sốt D₀ đến D₃

- Tỷ lệ bệnh nhân còn sốt năm 2010 giảm dần từ 100% xuống còn 41,18%, 3,92% và 1,97% tương ứng cho các ngày D₀, D₁, D₂ và D₃. Năm 2012 tỷ lệ bệnh nhân còn sốt tương ứng là 100%, 18,87% ở ngày D₀, D₁ và không còn bất kỳ ca sốt nào ở các ngày sau đó.

- Đến ngày D₃ có 98 ca cắt sốt, trong đó nam 83 (84,70%) và nữ 15 trường hợp (15,30%). BN nam tên Nguyen Van Coi 50 tuổi có KSTSR (+) và sốt 37,8⁰C vào ngày D₃, kết luận thất bại lâm sàng sớm (ETF).

Bảng 3.21. Thời gian cắt sốt tính đến D₃ theo mật độ KST D₀

MĐ KST D ₀		1.000 - <5.000/ μ l máu	5.000 – < 50.000/ μ l máu	\geq 50.000/ μ l máu	Tổng số
D₁ N = 104	Số ca cắt sốt	18	42	13	73
	(%)	24,65	57,54	17,81	100
χ^2 , p		$\chi^2 = 6,332$; p = 0,176			
D₂ N = 102	Số ca cắt sốt	21	59	20	100
	(%)	21,00	59,00	20,00	100
χ^2 , p		$\chi^2 = 7,418$; p = 0,024			
D₃ N = 99	Số ca cắt sốt	21	56	21	98
	(%)	21,43	57,14	21,43	100
χ^2 , p		$\chi^2 = 3,536$; p = 0,171			

- Bệnh nhân ở nhóm 5.000 – 50.000/ μ l máu có tỷ lệ cắt sốt 59,00% ở D₂, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,024 khi so sánh với 02 nhóm còn lại (21% nhóm 1.000 - <5.000/ μ l máu và 20,00% nhóm \geq 50.000/ μ l máu) ở D₂.

- Mặc dù số ca nghiên cứu còn thấp nhưng cho thấy vẫn còn 1 ca sốt ở nhóm \geq 50.000// μ l.

3.2.2.2. Tỷ lệ và thời gian sạch KST

Bảng 3.22. Thời gian sạch ký sinh trùng

Năm		2010			2012		
		Sạch KST	Còn KST	Tổng	Sạch KST	Còn KST	Tổng
D₁	n	19	39	58	12	42	54
	(%)	32,75	67,25	100	22,22	77,78	100
χ^2, p		$\chi^2 = 1,55; p = 0,213$					
D₂	n	38	20	58	25	27	52
	(%)	65,51	34,49	100	48,07	51,93	100
χ^2, p		$\chi^2 = 3,41; p = 0,065$					
D₃	n	49	9	58	34	15	49
	(%)	84,48	15,52	100	69,39	30,61	100
χ^2, p		$\chi^2 = 3,48; p = 0,062$					
Thời gian sạch KST (giờ)		44,1 ± 18,6			48,7 ± 19,1		
p		0,274					

- Thời gian sạch ký sinh trùng trung bình năm 2012 là 48,7 ± 19 giờ, dài hơn so với 44,1 ± 18,6 giờ năm 2010, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Tỷ lệ KSTSR (+) D₃ là 15,52% năm 2010 đến năm 2012 là 30,61%.

- Tỷ lệ % sạch KST cao nhất ở nhóm có mật độ KST từ 1.000 - <5.000/μl máu so với ngày D₀ có tỷ lệ % sạch KST từ 45,83% ngày D₁ đến 95,65% ngày D₃. Tỷ lệ % sạch KST so

với ngày D_0 lại giảm dần ở nhóm 5.000 - <50.000 / μ l máu và \geq 50.000/ μ l máu vào ngày D_1 , D_3 . Riêng D_2 thì tỷ lệ sạch KST khi so với D_0 ở nhóm \geq 50.000/ μ l lại cao hơn nhóm 5.000 - < 50.000/ μ l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ sạch KST giữa các nhóm vào D_1 ($p=0,038$) và D_3 ($p=0,039$).

- Kết quả ghi nhận có 1 trường hợp KSTSR tăng vào ngày D_1 chiếm 0,89% nhưng bệnh nhân không kèm theo sốt kể cả các ngày sau đó.

- Đánh giá đáp ứng điều trị:

+ Năm 2010 có 46 theo dõi 28 ngày, có 1 ca thất bại điều trị sớm, chiếm tỷ lệ 2,2%. Không có ca nào thất bại điều trị muộn.

+ Năm 2012 có 41 ca theo dõi 42 ngày, không có ca nào thất bại điều trị muộn.

3.3. Hiệu quả điều trị và tính an toàn của dihydroartemisinin – piperaquin

3.3.1. Phát hiện và điều trị bệnh nhân sốt rét tại Trạm y tế xã

- Có 121 bệnh nhân SR do *P. falciparum* được chọn vào nghiên cứu, chủ yếu bệnh nhân được phát hiện tại 02 xã Đăk Ô và Đăk Nhau. Có 119 ca có sốt chiếm tỷ lệ 98,35%.

- Nhiệt độ trung bình trên bệnh nhân nghiên cứu ngày D_0 là $38,8^{\circ}\text{C} \pm 0,6$.

- Tỷ lệ BN thuộc nhóm sốt nhẹ và vừa có tỷ lệ cao nhất 79,17% ở nam, 84,0% ở nữ vào ngày D_0 . Vào ngày D_3 vẫn còn 12/121 chiếm 9,92% trường hợp còn sốt.

3.3.2. Hiệu quả của dihydroartemisinin - piperaquin tại 4 xã nghiên cứu

- Diễn tiến giảm nhiệt độ trên các bệnh nhân cho đến ngày D_3 vẫn còn 12 trường hợp còn sốt tập trung ở nhóm sốt nhẹ và vừa (nên theo dõi tiếp đến khi hết sốt).

- Thời gian cắt sốt trung bình ($n=119$) là $41,8 \pm 17,2$ giờ.

Bảng 3.32. Diễn biến mật độ KSTSR từ ngày D₀ đến D₃

Ngày M.độ	D ₀ (n = 121)		D ₁ (n = 121)		D ₂ (n = 121)		D ₃ (n = 121)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
(+)	48	39,67	39	32,23	22	18,18	3	2,48
(++)	29	23,97	25	20,66	1	0,83	0	0
(+++)	9	7,44	0	0	0	0	1	0,83
(++++)	35	28,92	5	4,13	1	0,83	0	0
Âm tính	0	0	52	42,98	97	80,16	117	96,69

- Thời gian sạch KSTSR trung bình (n=117) là $41,4 \pm 17,7$ giờ.

- Ngày D₃ có 4 ca còn KST dương tính chiếm tỷ lệ 3,30%; trong đó có 3 ca còn KST dương tính (+) chiếm tỷ lệ 2,48%; 01 ca dương tính (+++) chiếm tỷ lệ 0,83% đều ở nhóm ≥ 15 tuổi, nam chiếm 75% và nữ 25% . Trên lâm sàng không phát hiện bệnh nhân bị sốt ở 04 trường hợp còn KSTSR (+) ở D₃.

3.3.3. Các tác dụng không mong muốn của thuốc dihydroartemisinin - piperaquin

Bảng 3.35. Triệu chứng không mong muốn sau khi uống thuốc
(n = 121)

TT	Các triệu chứng	Số ca có triệu chứng	Tỷ lệ (%)
1	Chóng mặt	2	1,65
2	Buồn nôn	2	1,65
3	Nhức đầu	1	0,83
4	Nôn	1	0,83
5	Đau bụng	1	0,83
	Tổng số	7	5,79

- Các dấu hiệu nôn, nhức đầu và đau bụng có 1 trường hợp chiếm 0,8%. Không ghi nhận được một số triệu chứng khác như mất ngủ, tiêu chảy, mẫn ngứa và đánh trống ngực. Các triệu chứng chỉ biểu hiện nhẹ, không cần phải can thiệp hay phải thay đổi thuốc sốt rét và điều trị khỏi.

3.3.4. Hiệu quả sử dụng dihydroartemisinin - piperaquin tại cộng đồng từ tháng 12/2012 đến tháng 06/2013

- Hiệu quả giảm sốt rét khi so sánh số mắc SR, KSTSR giữa 2011 và 2013 sau khi áp dụng uống thuốc có kiểm soát có kết quả ở 4 xã: Bom Bo có tỷ lệ BNSR và KSTSR giảm 60,45%, Bù Gia Mập giảm 43,64%, Đăk Ô giảm 25,88% và Đăk Nhau giảm 21,84%,

- Đăk Nhau, Bom Bo có số mắc lần lượt chiếm đến 36,3% và 5,2% trên tổng số mắc của Bù Đăng năm 2011 đến năm 2013 là 48,2% và 3,5%. Đăk Ô, Bù Gia Mập có số mắc lần lượt chiếm đến 55,2% và 19,4% trên tổng số mắc của Bù Gia Mập năm 2011 đến năm 2013 là 55,1% và 15%.

- Số lượng KST tại Đăk Nhau, Bom Bo lần lượt chiếm đến 36,9% và 4,9% trên tổng số KST phát hiện được của Bù Đăng năm 2011 đến năm 2013 là 48,4% và 3,5%. Số lượng KST tại Đăk Ô, Bù Gia Mập lần lượt chiếm đến 63,9% và 22,5% trên

tổng số mắc của Bù Gia Mập năm 2011 đến năm 2013 là 57,3% và 15,6%.

- Tỷ lệ người dân chấp nhận DHA-PPQ là rất cao (91,28%).

Chương 4 **BÀN LUẬN**

4.1. Thực trạng tình hình sốt rét tại các điểm nghiên cứu thuộc bốn huyện Bù Đăng, Bù Gia Mập, Phước Long và Đồng Phú.

4.1.1. Tỷ lệ mắc và cơ cấu ký sinh trùng

- Tỷ lệ bệnh nhân SRLS 2,63‰ năm 2010 và 1,13‰ năm 2012.

- Tỷ lệ KSTSR(+)/lam soi 0,60% năm 2010 và 0,23% năm 2012. Cơ cấu KSTSR ở kết quả điều tra năm 2010 là *P. flaciparum* chiếm 93,75% và 100% năm 2012

4.1.2. Kiến thức, thái độ, thực hành về bệnh sốt rét và cách phòng bệnh sốt rét

- Có 88,39% người dân biết muỗi truyền SR. Tuy nhiên vẫn còn 0,18% cho rằng do ma quỷ và 4,84% nghĩ rằng nguyên nhân do nước.

- Có 58,6 – 69,3% những người được phỏng vấn biết được triệu chứng sốt của bệnh SR và lần lượt là 71,5 – 79,4% cho rét run; 37,9 – 47,8% cho vã mồ hôi.

- Có 86,4 đến 91,7% biết bệnh SR chữa được. Sử dụng biện pháp tắm và phun hóa chất diệt trung gian truyền bệnh với tỷ lệ lần lượt 89,7 – 96,7% và 84,5 – 93,6%.

- Phần lớn đối tượng điều tra đều đến cơ sở điều trị để khám với tỷ lệ từ 91,8 – 98,1% chỉ có một số ít đến hành nghề y được tư nhân với tỷ lệ 7,4 – 12,6% và biết thuốc SR được cấp miễn phí từ 93,8 – 96,7%.

- Thuốc DHA-PPQ có ưu điểm liều lượng thuốc uống, thời điểm uống thuốc đều dễ nhớ với tỷ lệ lần lượt là 91,24% và

92,89%. Tuy nhiên tỷ lệ người dân uống thuốc đủ liều, đủ thời gian lại thấp hơn với tỷ lệ lần lượt là 78,46% và 90,53%

4.2. Hiệu lực của dihydroartemisinin - piperaquin tại xã Đắc Nhau, huyện Bù Đăng, xã Đắc – Ở huyện Bù Gia Mập

4.2.1. Đặc điểm chung về các đối tượng tham gia nghiên cứu

- Tổng số BNSR do *P. falciparum* tại 2 thời điểm đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu ở là 114 ca, trong đó đợt 1 có 59 ca và đợt 2 có 55 ca.

- Tuổi trung bình của bệnh nhân đợt 1 là 28,7 tuổi, đợt 2 là 28,5 tuổi và chung 02 đợt là 28,6. Hầu hết bệnh nhân có tuổi ≥ 15 tuổi chiếm tỷ lệ 94,74%.

- Tỷ lệ nam/nữ chung cả hai đợt là 96/18 $\approx 5,3$ lần (84,21% và 15,79%). Qua đó có thể thấy rằng nhóm sốt nhẹ vừa gặp nhiều ở nam giới (Bảng 3.8.).

- Không có sự chênh lệch nhiều về nhiệt độ trung bình ngày D_0 ở 02 đợt ($38,4^{\circ}\text{C} \pm 0,9$ so với $38,6^{\circ}\text{C} \pm 0,9$)

- Tất cả số ca không sốt nhưng có KSTSR (+) đều thuộc nhóm ≥ 15 tuổi

- Mật độ KSTSR trung bình/ μl (*Geometric*) ngày D_0 của nhóm bệnh nhân ở đợt 1 là 30.629 cao hơn đợt 2 là 26.740, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Tỷ lệ BN sốt cao vào ngày D_0 gia tăng theo sự gia tăng mật độ KST và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.2.2. Thời gian cắt sốt

Thời gian cắt sốt trung bình tại đợt 1 là $34,6 \pm 12,9$ giờ ; tại đợt 2 là $29,0 \pm 9,85$ giờ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Có 01 trường hợp BN 50 tuổi giới tính nam KSTSR (+) vào ngày D_3 và sốt $37,8^{\circ}\text{C}$ ngày D_3 , kết luận thất bại điều trị sớm (ETF).

4.2.3. Thời gian sạch ký sinh trùng

Thời gian sạch KST trung bình $41,1 \pm 18,6$ giờ (năm 2010) và $48,7 \pm 19,1$ giờ (2012). Trong nghiên cứu này đã phát hiện 01 trường hợp thất bại điều trị sớm chiếm 2,17% trên 46 ca đánh giá năm 2010, tỷ lệ ACPR dao động từ 97,8% đến 100%.

Đợt 1 ngày D₃ tại Bình Phước vẫn còn 9 KST (+)/58 ca chiếm 15,52%. Đợt 2, tỷ lệ ký sinh trùng còn (+) ngày D₃ là 15/49 ca (30,61%) cao hơn so với đợt 1. Nếu tính chung cả 02 đợt nghiên cứu tỷ lệ KSTSR (+) D₃ là 24/107 ca chiếm 22,43%.

Tất cả các ca (+) D₃ đến ngày D₇ KST đều (-).

Theo dõi tỷ lệ % giảm KSTSR so với mật độ ngày D₀ cho thấy đến ngày D₃ vẫn còn 24 trường hợp giảm 75% - <100%. Kết quả ghi nhận có 1 trường hợp KSTSR tăng vào ngày D₁ chiếm 0,89% nhưng bệnh nhân không kèm theo sốt kể cả các ngày sau đó.

4.2.4. Đánh giá đáp ứng điều trị:

Trong kết quả nghiên cứu của cả hai đợt cho thấy tỷ lệ ACPR dao động giữa 02 đợt là 97,8% đến 100% và tỷ lệ chung là 98,25%. Điều này cho thấy DHA – PPQ vẫn là phối hợp ACTs rất an toàn và vẫn có hiệu quả cao với *P.falciparum*

Trường hợp thất bại điều trị sớm (ETF) là bệnh nhân có mã số 03 trong nghiên cứu vào năm 2009. Bệnh nhân có mật độ KSTSR cao ($72.941/\text{mm}^3$) vào ngày D₀. Khi phân tích diễn tiến cắt KSTSR thể vô tính trong máu xảy ra chậm và kéo dài, đến ngày D₃ vẫn còn tồn tại KST với mật độ $530/\text{mm}^3$, đến ngày D₄ thì KST âm tính trên máu ngoại vi.

4.3. Đánh giá hiệu quả điều trị tại cộng đồng và tính an toàn của dihydroartemisinin – piperaquin tại các điểm nghiên cứu.

4.3.1. Đặc điểm chung về các đối tượng tham gia nghiên cứu

- Tổng số BNSR do *P. falciparum* đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu ở là 121 ca.

- Tuổi trung bình của bệnh nhân $30,2 \pm 14,2$ tuổi. Hầu hết bệnh nhân có tuổi ≥ 15 tuổi chiếm tỷ lệ 86,77%, điều này là phù hợp với nghề nghiệp của cư dân có liên quan đến đi rừng, ngủ rẫy hoặc có liên quan với yếu tố nguy cơ nhiễm bệnh như cạo mũ cao su, khai thác lâm sản, thu hoạch nông sản (điều, mì), săn thú...

- Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu là 96/25 gấp 3,84 lần (79,33% và 20,67%). Qua đó chúng ta có thể thấy rằng mắc sốt rét thường gặp nhiều ở nam giới.

- Nhiệt độ trung bình ngày D_0 : $38,8^{\circ}\text{C} \pm 0,6$.

- Bệnh nhân sốt nhẹ và vừa chiếm đa số ở các nhóm KSTSR từ 74,3% đến 93,1%. Tuy nhiên ở nhóm (+) và (++++) đều có 9 trường hợp sốt cao chiếm tỷ lệ 40,9%.

- BN nữ có mật độ KST (++++) 9/25 cao hơn nam 26/96 với tỷ lệ 36,00/27,08% vào ngày D_0 .

4.3.2. Hiệu lực điều trị của Dihydroartemisinin-Piperaquin trong điều trị sốt rét *P.falciparum* chưa biến chứng tại 04 xã

4.3.2.1. Thời gian cắt sốt

- Ngày D_1 : số ca cắt sốt là 47,10% và tỷ lệ còn sốt của phác đồ DHA-PPQ là 52,90%.

- Ngày D_2 : số ca cắt sốt là 84,30% và tỷ lệ còn sốt của phác đồ DHA-PPQ là 15,70%.

- Ngày D_3 : vẫn còn 12 ca sốt chiếm tỷ lệ 9,92% số ca theo dõi.

- Thời gian cắt sốt trung bình ($n=119$) là $41,8 \pm 17,2$ giờ

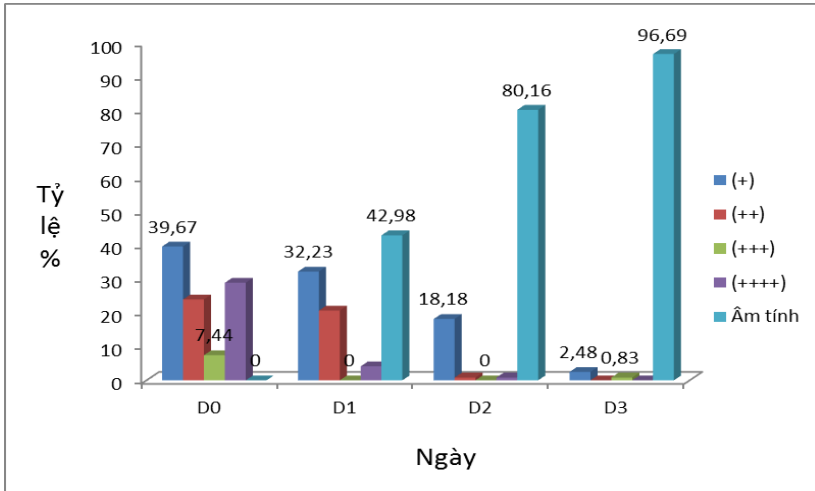
4.3.2.2. Thời gian sạch ký sinh trùng

- Ngày D_1 : số ca sạch KST là 52/121 ca, chiếm tỷ lệ 42,98% đồng nghĩa với là tỷ lệ còn KST của phác đồ Arterakine là 69/121 ca chiếm 57,02%.

- Ngày D_2 : số ca sạch KST là 97/121 ca, chiếm 80,16%.

- Ngày D_3 : số ca sạch KST 117/121 chiếm tỷ lệ 96,69% số ca theo dõi đồng nghĩa với 04 ca còn KST vào ngày D_3 chiếm tỷ lệ 3,31%.

- Thời gian sạch KSTSR trung bình (n=117) là $41,4 \pm 17,7$ giờ.



Hình 3.4. Diễn biến mật độ KST từ ngày D₀ đến D₃

- Ngày D₃ có 4 ca còn KST dương tính chiếm tỷ lệ 3,30%; trong đó có 3 ca còn KST dương tính (+) chiếm tỷ lệ 2,48%; 01 ca dương tính (+++) chiếm tỷ lệ 0,83%. Trên lâm sàng không phát hiện bệnh nhân bị sốt ở 04 trường hợp còn KSTSR (+) ở D₃.

4.3.3. Hiệu quả của dihydroartemisinin-piperaquin tại tuyến cơ sở

Sau 07 tháng triển khai phương thức uống thuốc có kiểm soát và theo dõi KST đến ngày D₃ tại 04 xã thuộc 02 huyện trọng điểm sốt rét là Bù Gia Mập và Bù Đăng.

Tại 04 xã triển khai tỷ lệ mắc SR/1.000 dân đã giảm nhanh từ 21,84% đến 60,45% và KSTSR/1.000 dân từ 21,9% đến 56,3%. Riêng xã Đắc Nhau nơi phát hiện kháng thuốc artemisinin có tỷ lệ KSTSR (+)/1.000 dân giảm 21,84% và Đắc Ồ giảm 25,88%.

4.3.4. Các triệu chứng không mong muốn khi điều trị bằng dihydroartemisinin-piperaquin

Một số triệu chứng phụ gặp là chóng mặt, buồn nôn (1,6%) sau đó đến nhức đầu, nôn và đau bụng (0,8%). Tác dụng không mong muốn trong nhiên cứu xảy ra ít, nhẹ, không phải điều trị.

4.3.5. Sự chấp nhận của cộng đồng với dihydroartemisinin – piperaquin

Phần lớn người dân chấp nhận sử dụng DHA – PPQ với tỷ lệ 91,28%

4.4. Điểm mới của mô hình DOTs

- Đã góp phần theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị và hạn chế lây lan kháng thuốc sang các vùng lân cận.

- Làm cơ sở cho việc lượng giá hiệu lực và chính sách sử dụng thuốc SR hợp lý.

- Với thời gian theo dõi đến ngày D₃, đây cũng là khoảng thời gian cần thiết cho cán bộ y tế có thể tăng cường công tác truyền thông trực tiếp cho đối tượng đích có nguy cơ mắc SR cao.

4.5. Điều kiện nhân rộng DOTs

Cần có sự chỉ đạo thống nhất của Bộ Y tế, Sở Y tế tỉnh trong việc áp dụng điều trị có giám sát trực tiếp (DOTs) trong điều trị SR tại tuyến xã như là một phác đồ chính thức của Bộ Y tế.

4.6. Những điểm hạn chế của nghiên cứu

- Quần thể nghiên cứu có nhiều dân di biến động, đến và đi không được kiểm soát chặt chẽ phần nào có thể làm ảnh hưởng đến mức độ lan truyền SR ở địa phương, ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu của đề tài.

- Nghiên cứu chỉ chọn 4 xã có tỷ lệ mắc sốt rét cao, có tình hình sốt rét luôn luôn biến động phức tạp vì vậy nghiên cứu sẽ không đại diện được cho toàn thể 02 huyện Bù Gia Mập và Bù Đăng.

- Chưa theo dõi được tình trạng tái phát của 121 ca được áp dụng DOTs trong quá trình điều trị.

KẾT LUẬN

5.1. Thực trạng mắc sốt rét và kiến thức phòng chống sốt rét tại các điểm nghiên cứu thuộc bốn huyện Bù Đăng, Bù Gia Mập, Phước Long và Đồng Phú.

5.1.1. Thực trạng mắc sốt rét

- Tỷ lệ SRLS trong cộng đồng tại 20 xã tham gia nghiên cứu có mức dao động từ 0,00% đến 3,50% và tỷ lệ KST/lam soi dao động từ 0,27 đến 1,85 ở đợt 1. Khi điều tra cắt ngang lần 2 các tỷ lệ này đều giảm lần lượt là 0,00 đến 1,75% và 0,00 đến 0,81 %.

- Cơ cấu KSTSR trong điều tra cắt ngang chủ yếu *P.falciparum*. Ở kết quả điều tra năm 2010 là *P. flaciparum* chiếm 93,75% và 100% năm 2012.

5.1.2. Kiến thức về phòng chống sốt rét

- Đa đa số người dân đều biết bệnh SR là chữa được với tỷ lệ gia tăng từ 86,4% đến 91,7% (). Phần lớn đến cơ sở y tế để được khám và điều trị với tỷ lệ 91,8% đến 98,1%

- Có 89,7% đến 96,7% (người dân đồng ý với việc sử dụng biện pháp ngủ màn tẩm hóa chất để phòng chống SR.

- Có 93,8% đến 96,2% người dân biết thuốc SR được cấp miễn phí, vẫn còn 7,4% đến 12,6% người dân cho rằng phải tự mua thuốc điều trị.

- Có 91,28% người dân chấp nhận sử dụng DHA – PPQ nếu mắc SR lần sau.

5.2. Hiệu lực của dihydroartemisinin - piperaquin tại xã Đắc Nhau huyện Bù Đăng, xã Đắc O huyện Bù Gia Mập

- Thời gian cắt sốt trung bình của cả 02 đợt là $31,8 \pm 11,8$ giờ.

- Thời gian sạch KST tăng dần từ $44,1 \pm 18,6$ giờ vào năm 2010 đến $48,7 \pm 19,1$ giờ của năm 2012, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,274$.

- Tỷ lệ ca có KSTSR còn dương tính vào ngày D₃ của năm 2012 là 30,6%, tăng rất nhanh so với năm 2010 là 15,5%

- Hiệu lực của thuốc DHA- PPQ trong điều trị SR do *P.falciparum* chưa biến chứng còn rất cao với tỷ lệ ACPR là 98,2%.

5.3. Hiệu quả điều trị và tính an toàn tại cộng đồng của dihydroartemisinin – piperquin tại 04 xã Đắc Ô, Bù Gia mập, Đắc Nhau, Bom Bo

5.3.1. Hiệu quả điều trị tại cộng đồng của dihydroartemisinin – piperquin

- Thời gian cắt sốt trung bình (n=119) là $41,8 \pm 17,2$ giờ. Thời gian sạch KSTSR trung bình (n=117) là $41,4 \pm 17,7$ giờ.

- Tỷ lệ KSTSR còn dương tính ở ngày D₃ 04 trường hợp chiếm 3,31%.

- DOTs đã góp phần không nhỏ vào việc giám sát ca bệnh trước, trong và sau điều trị làm giảm tỷ lệ mắc và chết do SR trong cộng đồng.

5.3.2. Sự chấp nhận của cộng đồng với dihydroartemisinin – piperquin

- Thuốc DHA – PPQ sử dụng ở tuyến cơ sở an toàn. Tỷ lệ tác dụng phụ thấp: chóng mặt 1,65%, buồn nôn 1,65% sau đó đến nhức đầu, nôn và đau bụng 0,8%.

- Với ưu điểm liều lượng thuốc uống, thời điểm uống thuốc dễ nhớ, thời gian sử dụng ngắn và ít tác dụng phụ nên tỷ lệ 91,28% người dân chấp nhận sử dụng DHA – PPQ.

KIẾN NGHỊ

Cần tăng cường giám sát hiệu lực của các thuốc ACT điều trị SR do *P.falciparum* thông qua các hoạt động chuyên môn như giám sát điều trị SR.

Cần đẩy mạnh công tác giáo dục sức khỏe cho cộng đồng dân vùng SRLH giúp người dân có kiến thức về PCSR và chủ động tham gia “ Kế hoạch ngăn chặn SR kháng artemisinin và dẫn xuất ”.

Đào tạo mạng lưới phát hiện sớm và điều trị SR theo đúng hướng dẫn của Bộ Y tế. Nội dung đào tạo cần đề cập nhiều hơn nữa về công tác giám sát, đánh giá hiệu lực thuốc sốt rét cho y tế từ tuyến tỉnh đến cơ sở.